폐전이에 대한 방사선 치료 이후 압스코팔 효과로 폐전이 호전을 보인 간세포암 1예

송도선¹ · 장우임¹ · 안호정¹ · 김성환² · 양진모¹

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 ¹내과, ²방사선종양학과

A Case of Abscopal Effect on Pulmonary Metastasis after Palliative Radiotherapy on Bone Metastasis of Hepatocellular Carcinoma

Do Seon Song¹, U Im Chang¹, Ho Jung An¹, Sung Hwan Kim², Jin Mo Yang¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiation Oncology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Received Jul. 13, 2017
Revised Aug. 3, 2017
Accepted Aug. 7, 2017

The abscopal effect is a rare phenomenon that characterized by tumor regression of untreated metastatic lesions after a local radiotherapy. The mechanisms of abscopal effect are speculated to be associated with cytokine release and host immune system. In this case, we report a case of abscopal effect in a 64-year-old male with hepatocellular carcinoma with lung and bone metastasis, who had complete response in the lung after receiving radiation to the metastatic bone lesions.

(J Liver Cancer 2017;17:168-173)

Keywords: Abscopal effect; Hepatocellular carcinoma; Radiotherapy; Metastasis

서 론

간외 장기 전이를 동반한 진행성 간세포암종은 생존기간이 4개월 미만으로 예후가 매우 불량하다.^{1,2} 진행성 간세포암종에서 소라페닙은 무작위 대조 시험인 Sorafenib Hepatocellular carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) (10.7개월 vs. 7.9개월, $P<0.001$) 연구와 아시아-태평양 연구 (6.5개월 vs. 4.2개월, $P=0.014$)에서 생존기간의 연장을 보여 표준치료로 인정되고 있다.^{2,3} 하지만 소라페닙에 의한 생존기간 연장은 2-3개월에 불과해 치료 효과가 크지 않다.

진행성 간세포암종 환자에서 방사선 치료는 원발부위 혹은 전이부위의 증상 완화 목적으로 시행된다. 방사선 치료는 방사선이 조사된 부위와 무관한 부위의 암이 감소되는 현상을 유발하기도 하는데, 이를 압스코팔(abscopal) 효과라 한다. 압스코팔 효과는 1953년 Mole에 의해 처음 보고가 되었고,⁴ 이후 드물지만 다양한 암종에서 증례 보고가 이뤄지고 있다.⁵ 저자들은 폐전이에 대한 방사선 치료 후 압스코팔 효과에 의해 폐전이 병변이 감소된 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상소견

64세 남자 환자는 2015년 6월 간세포암종(modified the union for international cancer control [mUICC] stage II)을 진단받고(Fig. 1A-C) 경동맥화학색전술을 3회 시행받았다.

Corresponding author : Jin Mo Yang

Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea
Tel. +82-31-249-8211, Fax. +82-31-253-8898
E-mail: jmyangdr@catholic.ac.kr
<http://orcid.org/0000-0002-8339-4716>

경동맥화학색전술로 간내 병변은 부분 반응을 보였지만 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 우하엽에 한 개의 폐전이가 진단되었다(Fig. 1D). 간내 종양은 조절되고 있었으며 폐전이는 한 개만 있어 2016년 3월에 폐병변에 대한 전이암 절제술을 시행하였고, 병리학적으로 간세포암종의 전이로 진단되었다. 전이암 절제술 후 2016년 6월 복부 CT에서 간내 종양의 크기가 증가하였고, 간정맥과 하대정맥의 종양 혈전이 발생하였으며, 우하엽에 새로운 흉막 전이가 발생하였다(Fig. 2). 2016년 6월에 4차 경동맥화학색전술을 시행하였고, 간정맥과 하대정맥의 종양 혈전에 대해 방사선 치료를 시행하였다(치료 횟수 20회, 총 선량 5,000 cGy). 7월에 시행한 흉부 CT에서는 흉막 전이 증가, 폐실질 전이가 증가되었으며 늑골의 뼈전이가 발생되었다. 2016년 8월에 5차 경동맥화학색전술을 추가적으로 시행하고 2016년 9월부터 전신항암치료를 위해 소라페닙 800 mg/일 치료를 시작하였다. 환자는 소라페닙 치료를 시작하고 3주가 지난 시점부터 우상복부 통증을 호소하여 통증 조절을 위해 입원하였다. 가족력은 특이소견이 없으며, 음주는 하지 않았고, 고혈압 약제 복용 중이었으며, 2003년 허혈성 뇌경색 진단되어 항혈소판제 복용 중이었다. 혈액검사상에서 B형간염 표면항원과 항C형간염 항체는 음성이었고, 백혈구

4,580/ μ L, 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 121,000/ μ L였다. 일반화학검사에서 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 64/38 IU/L, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, alkaline phosphatase 135 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase 201 IU/L였고, 혈액응고 검사에서 international normalized ratio (INR) 1.18이었다. 종양표지자 검사로 alpha-fetoprotein (AFP) >3,000 ng/mL, protein induced by vitamin K absence (PIVKA)-II 64 mAU/mL였다. 환자의 간기능은 Child-Pugh score는 6점으로 A등급이었으며, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행능력 점수는 1점이었다.

2. 영상소견

2016년 7월 복부 CT에서 간우엽 종양에 lipiodol의 부분적인 침착과 함께 조영증강을 보이는 생존병변이 남아 있었으며, 간정맥과 하대정맥의 종양혈전에도 lipiodol 침착이 되었으나 역시 생존 병변이 보였다. 2016년 8월 5차 경동맥화학색전술을 시행하였으며, 9월부터 소라페닙 치료를 시작한 후에 우상복부 통증이 지속되어 2016년 10월 촬영한 조영 전 흉부 CT에서 양측 폐야에 다발성 전이성 폐결절이 보

Figure 1. Initial gadoxetic acid magnetic resonance imaging (A-C) and chest computed tomography after 3 sessions of tranarterial chemoembolization (D). A 2.0 cm sized nodule on segment 8 (yellow arrow) and a 2.9 cm sized nodule on segment 7/8 (red arrow) shown on T2-weighted image (A), arterial phase (B), hepatobiliary phases (C), respectively. A 1.2 cm sized subpleural solid nodule in right lower lobe (D, white arrow).

Figure 2. CT imaging after pulmonary metastasectomy. A 4.6 cm sized tumor surrounding lipiodol stained lesion in segment 7/8 (yellow arrow) showed heterogeneous enhancement on arterial phase (A) and wash-out on delayed phase (B). Tumor thrombus showing enhancement on arterial phase and wash-out on delayed phase was in right hepatic vein (A and B, red arrow) and inferior vena cava (blue arrow) (C). Multiple subpleural metastatic nodules were newly developed in right lower lung (white arrows) (D). CT, computed tomography.

였으며(Fig. 3A-C), 흉막 부위의 전이 및 여섯 번째 및 일곱 번째 늑골의 전이 소견을 보이고 있었다(Fig. 3D). 2016년 7월에 촬영한 복부 CT에서 보이는 흉부 부위와 10월에 촬영한 흉부 CT를 비교하였을 때 폐전이 결절의 크기와 숫자가 증가하였다. 뼈 스캔에서도 우측 여섯 번째, 일곱 번째, 여덟 번째 늑골에 전이 소견이 있었다(Fig. 3E).

3. 진단 및 치료경과

간세포암종의 폐 전이 및 뼈전이가 확인되어 5차 경동맥 화학색전술 후 영상 검사 없이 소라페닙 치료를 시작하였다. 소라페닙 치료 시작 3주 후에 우상복부 통증이 발생되었고 우측 늑골의 전이부위와 통증 부위는 일치하였다. 소라페닙 치료 5주 후에 시행한 흉부 CT에서 폐전이가 악화된 소견을 보여 소라페닙 실패로 판단하고 소라페닙은 중단하였다. 마약성 진통제 및 신경 차단술에도 통증 조절이 되지 않아 통증 조절을 위해 우측 늑골의 전이 부위에 방사선 치료를 시행하였다(치료 횟수 10회, 총 선량 3,000 cGy) (Fig. 3F). 방사선 치료 후 통증이 감소되어 퇴원하였으며, 환자의 전신상황이 호전된 2016년 12월에 복부 CT 및 흉부 CT를

촬영하였다(Fig. 4). 복부 CT에서는 7월 CT와 비교하여 새로운 병변의 발생은 없었고, 이전에 있었던 우상구역의 종양은 안정질환(stable disease, SD)을 유지하였다. Positron emission tomography (PET) CT에서 방사선 치료를 받았던 늑골 전이 부위는 fluorodeoxyglucose (FDG) 섭취가 있었고 방사선 치료의 의한 변화와 전이에 의한 변화를 정확히 감별하기는 어려웠다. 하지만 흉부 CT에서는 이전에 보였던 전이성 결절이 보이지 않아 폐병변은 완전관해(complete response) 소견을 보였다. 폐병변의 소실은 늑골 전이 부위에 대한 방사선 조사 영역 외부에서 발생되어 압스코팔 효과로 판단하였다. 종양표지자검사에서 AFP 2244.6 ng/dL, PIVKA-II 80 mAU/mL였다. 추가적인 치료로써 세포독성화학요법 치료를 고려하였으나 환자와 보호자가 치료를 원하지 않아 보존적 치료만을 하였으며, 2017년 2월에 흡인성 폐렴에 의한 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

압스코팔 효과는 매우 드문 현상으로 실제 방사선 치료가 이뤄진 부위와 떨어진 다른 부위의 암이 감소되는 효과를

Figure 3. Chest computed tomography (CT) (A-D), bone scan (E) and simulation (F) images taken 3 weeks after sorafenib treatment. Multiple metastatic nodules in both lungs were newly developed (red circles) (A-C). Bone metastasis at right 6, 7, and 8th ribs (D and E, red circle and arrow). Chest CT image showing the radiation dose distribution (F).

Figure 4. Chest CT images taken 2 months after radiotherapy on rib metastasis. All pulmonary nodules disappeared in both lungs (A-C). CT, computed tomography.

Table 1. Reported clinical cases of abscopal effects in hepatocellular carcinoma

Pub. year	Reference	Age	Sex	RT treated sites	RT dose	Areas of abscopal regression	Time to abscopal response	Survival
1991	Mochizuki ⁶	61	M	Bone (Lumbar spine)	60 Gy	Intrahepatic tumors	9 m	18 m
1998	Ohba ⁷	76	M	Bone (Thoracic spine)	36 Gy	Lung metastasis	10 m	29 m
2005	Nam ⁸	65	M	Bone (Skull)	30 Gy	Intrahepatic tumors, bone metastasis	10 m	13 m
2008	Nakanishi ⁹	79	M	IVC tumor thrombus	48 Gy	Intrahepatic tumors	5 m	NR
2011	Okuma ¹⁰	53	M	Mediastinal mass	60.75 Gy	Lung metastasis	1 m	48 m
2015	Lock ¹¹	71	M	Intrahepatic tumor	70 Gy	Lung metastasis	4 m	23 m

Pub., publish; RT, radiotherapy; M, male; IVC, inferior vena cava; NR, not reported.

의미한다. 신장암, 림프종, 흑색종에서 보고가 주로 이뤄지고 있고, 간세포암종에서도 압스코팔 효과를 보인 증례 보고도 있다.⁵ 간세포암종에서의 압스코팔 효과는 1991년에 Mochizuki 등이 처음 보고하였고,⁶ 이후 Ohba⁷, Nam⁸, Nakanishi⁹, Okuma¹⁰, Lock¹¹ 등이 보고하였다(Table 1). 나이의 중앙값은 68세(범위, 53-79세)였으며, 모두 남자 환자였다. 방사선 치료 용량의 중앙값은 54 Gy (범위, 36-70 Gy)였고, 방사선 치료는 간내 종괴, 종격동, 하대정맥, 뼈전이 등에 이뤄졌다. 압스코팔 효과가 가장 흔하게 나타난 부위는 간내 종괴와 폐전이였으며, 방사선 치료 후 중앙값 6.5개월 후(범위, 1-10개월)에 영상검사에서 종괴의 감소를 확인하였다. 본 증례 역시 남자 환자였으며, 뼈전이 부위의 방사선 치료 이후 폐전이 부위의 감소가 발생되었다는 점에서 Ohba의 증례와 유사하다.⁷ 본 증례에서는 통증 감소 목적으로 늑골 전이 부위에 방사선 치료를 하기 전 소라페닙 치료를 받았기 때문에 소라페닙 효과에 의한 폐전이 감소를 고려해 볼 수 있었지만 소라페닙 치료 중에 폐전이가 증가되어 소라페

닙 치료는 중단하고 늑골 전이 부위에 방사선 치료만 시행한 후 방사선 조사영역 외부의 폐전이가 감소되었기 때문에 방사선 치료에 의한 압스코팔 효과로 볼 수 있겠다.

압스코팔 효과의 정확한 기전은 아직 잘 알려지지 않지만, cytokine과 면역 반응이 관여할 것으로 생각된다. 방사선 치료는 tumor necrosis factor (TNF) alpha, interleukin-1 (IL-1)과 같은 염증성 cytokine의 분비를 증가시키고, 이러한 cytokine이 종양의 감시, 종양의 성장 억제 및 종양세포를 파괴하는 역할을 가지는 것으로 여겨진다.¹² 방사선 치료를 받아 죽은 종양 세포에서 나오는 항원을 수지상세포가 포획하고, 이를 세포 독성 T세포에 제시하면서 면역반응이 나타나 종양이 감소될 수 있다.¹³ 또한 방사선 치료는 세포 독성 T세포의 이동과 기능을 증가시키는 cytokine을 분비하도록 하여 면역반응을 강화시킨다.¹⁴ Van der Meeren 등은 복부에 방사선 조사를 받은 동물 모델에서 방사선 이후 복부에서 염증 cytokine이 증가하였고, 비슷한 염증 반응이 폐에서도 동시에 일어나는 것을 보여, 압스코팔 효과가 방사선

치료 이후 발생하는 염증성 매개물에 의해 발생됨을 보였다.¹⁵ 하지만 방사선 치료 후의 cytokine과 면역반응의 변화와 압스코팔 효과와의 연관성은 전임상 실험에서 주로 이뤄졌으며, 압스코팔 효과는 매우 드물어서 실제 임상에서의 실험은 어렵다.

최근에는 전이를 동반한 암 치료에서 전신 항암 치료로써 면역치료와 국소 치료인 방사선 치료의 병합이 주목을 받고 있다. 방사선 치료가 면역 반응을 증가시킨다는 점에서 면역 치료와 방사선 치료의 병합은 시너지 효과를 보일 수 있다. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)의 단일클론항체(monoclonal antibody)인 ipilimumab은 T세포를 활성화시키는 약제로 전이를 동반한 흑색종 환자의 생존을 유의하게 증가시켜주었다.¹⁶ Dewan 등은 유방암 동물 모델에서 ipilimumab 단독 치료는 압스코팔 효과를 보이지 못했지만, 방사선 치료와 병합할 경우 압스코팔 효과가 나타남을 보였다.¹⁷ Grimaldi 등은 ipilimumab과 방사선 치료를 병합한 흑색종 환자의 52%에서 압스코팔 효과가 나타났고, 압스코팔 효과를 보인 환자군은 압스코팔 효과가 나타나지 않은 환자군보다 생존 기간이 길어짐을 보고하였다(22.4개월 vs. 8.3개월).¹⁸ 방사선 치료는 종양세포의 programmed death 1 (PD-1) 발현을 증가시켜 방사선 치료에 저항성을 나타낼 수 있으나,¹⁹ 동물 모델에서 PD-1 억제제와 방사선 병합치료가 PD-1 억제제 및 방사선 치료 단독에 비해 생존기간을 증가시키는 것을 보였다.²⁰ 이처럼 전임상 및 임상 연구에서 면역치료와 방사선 치료의 병합은 압스코팔 효과의 가능성을 높이고, 단독 치료에 비해 우수한 치료 효과를 보였다. 최근 간세포암종에서도 PD-1 억제제, PD ligand 1 (PD-L1) 억제제, CTLA-4 억제제가 임상시험 중에 있어 향후 방사선 치료와의 병합이 더 우수한 치료 효과를 보일 수 있을지 연구가 필요할 것이다.

본 증례는 뼈전이와 폐전이를 동반한 진행성 간세포암종 환자에서 뼈전이에 방사선 치료를 했으나 방사선 치료를 받지 않은 폐전이 병변의 호전을 가져온 압스코팔 효과를 보인 경우이다. 환자는 소라페닙 치료에 실패한 이후 통증 조절 목적으로 방사선 치료를 시행하였으며, 압스코팔 효과에 의해 종양의 감소를 보였다. 압스코팔 효과는 방사선 치료 이후 cytokine 및 면역반응 증가에 의해 일어나는 드문 현상으로 여겨지며, 면역치료와 시너지 효과를 일으킬 것으로 생각된다. 따라서 소라페닙 치료에 실패한 진행성 간세포암종 환자에서 면역치료와 방사선 치료의 병합요법이 치료 성적을 개선시킬 수 있을 것으로 기대되며 이에 대한 연구가 필요하겠다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Concept and design: Ho Jung An, Sung Hwan Kim, Do Seon Song

Acquisition of data: Do Seon Song, U Im Chang, Jin Mo Yang

Drafting the article: Do Seon Song

Final approval of the version published: Ho Jung An, Jin Mo Yang

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
3. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
4. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234-241.
5. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016;40:25-37.
6. Mochizuki T, Takehara Y, Nishimura T, Takahashi M, Kaneko M. Regression of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:868-869.
7. Ohba K, Omagari K, Nakamura T, Ikuno N, Saeki S, Matsuo I, et al. Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis. *Gut* 1998;43:575-577.
8. Nam SW, Han JY, Kim JI, Park SH, Cho SH, Han NI, et al. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with skull metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:488-492.
9. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Asaka M. Abscopal effect on hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1320-1321.
10. Okuma K, Yamashita H, Niibe Y, Hayakawa K, Nakagawa K. Abscopal effect of radiation on lung metastases of hepatocellular carcinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:111.
11. Lock M, Muinuddin A, Kocha WI, Dinniwel R, Rodrigues G, D'Souza D. Abscopal effects: case report and emerging opportunities. *Cureus*

- 2015;7:e344.
12. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett* 2015;356:82-90.
 13. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* 2015;41:503-510.
 14. Lim JY, Gerber SA, Murphy SP, Lord EM. Type I interferons induced by radiation therapy mediate recruitment and effector function of CD8(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:259-271.
 15. Van der Meeren A, Monti P, Vandamme M, Squiban C, Wysocki J, Griffiths N. Abdominal radiation exposure elicits inflammatory responses and abscopal effects in the lungs of mice. *Radiat Res* 2005;163:144-152.
 16. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
 17. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 2009;15:5379-5388.
 18. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, Muto P, Falivene S, Borzillo V, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014;3:e28780.
 19. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014;124:687-695.
 20. Kim KJ, Kim JH, Lee SJ, Lee EJ, Shin EC, Seong J. Radiation improves antitumor effect of immune checkpoint inhibitor in murine hepatocellular carcinoma model. *Oncotarget* 2017;8:41242-41255.